

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 10167957 A

(43) Date of publication of application: 23 . 06 . 98

(51) Int. Cl

A61K 31/045  
A61K 7/00  
A61K 7/00  
A61K 7/48  
C07C 31/125  
C07C 33/02

(21) Application number: 08342406

(71) Applicant: KAO CORP

(22) Date of filing: 09 . 12 . 96

(72) Inventor: NITTA HIROYUKI  
WATANABE IKUO  
HORIKIMIHIKO

(54) INTERCELLULAR ADHESION SUPPRESSING AGENT

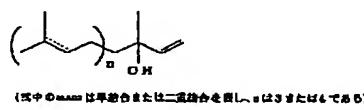
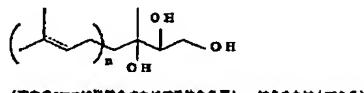
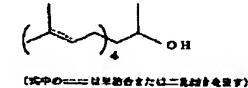
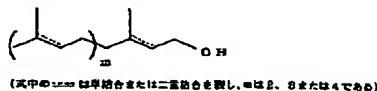
times a day at a dose of 0.1-2mg/cm<sup>2</sup> on the entire application region.

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject suppressing agent useful for treating skin diseases and improving corneum troubles through the action on cells themselves by compounding a specific alcohol as an active component.

SOLUTION: This suppressing agent is a composition containing a 15-25C terpene alcohol as an active component preferably in an amount of 0.001-20wt%. Examples of the above terpene alcohol include a compound of formula I [a dotted line expresses a single bond or a double bond; (n)=2, 3, 4] (e.g. farnesol), a compound of formula II (e.g. geranylgeranyl isopropanol), a compound of formula III [(n)=3, 4] (e.g. phytanetriol) or a compound of formula IV (e.g. isophytol). The suppressing agent can be compounded with another medicinal component such as a germicidal disinfectant, an astringent agent or a skin softening agent, or an aqueous component, powder, an oil solution, a humectant, etc., which are used as a component of a cosmetic or a percutaneous medicine. The suppressing agent is preferably used as an agent for external use for skin, and ointment, milky lotion, cream, skin lotion, etc., is cited as a dosage form. When used as an agent for external use, the agent is administered 1-3

COPYRIGHT: (C)1998,JPO



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-167957

(43)公開日 平成10年(1998)6月23日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 61 K 31/045  
7/00

識別記号

ADS  
ADA  
AED

F I  
A 61 K 31/045  
7/00

ADS

U

N

7/48

ADAC  
AED

審査請求 未請求 請求項の数 2 FD (全 5 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平8-342406

(22)出願日 平成8年(1996)12月9日

(71)出願人 000000918  
花王株式会社  
東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号  
(72)発明者 新田 浩之  
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会  
社研究所内  
(72)発明者 渡辺 郁夫  
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会  
社研究所内  
(72)発明者 堀 公彦  
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会  
社研究所内  
(74)代理人 弁理士 芳村 武彦

(54)【発明の名称】 細胞間接着抑制剤

(57)【要約】

【課題】角層のトラブルに関与しているデスマゾームによる細胞間接着を抑制することにより、皮膚疾患の治療および角層トラブルの改善に用いることのできる薬剤を提供する。

【解決手段】総炭素数が20~25のテルペンアルコールの1種又は2種以上を有効成分として細胞間接着抑制剤に含有せしめる。

1

## 【特許請求の範囲】

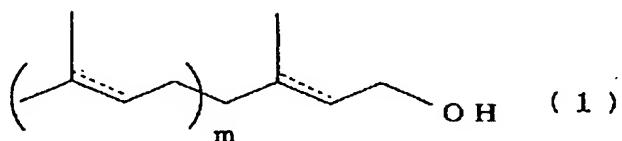
【請求項1】総炭素数が15～25のテルペンアルコールの少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とする細胞間接着抑制剤。

\*

2

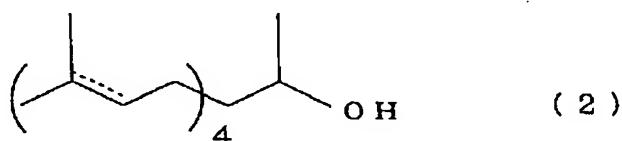
\* 【請求項2】テルペンアルコールが下記一般式(1)～(4)で表される化合物であることを特徴とする請求項1に記載の細胞間接着抑制剤。

## 【化1】



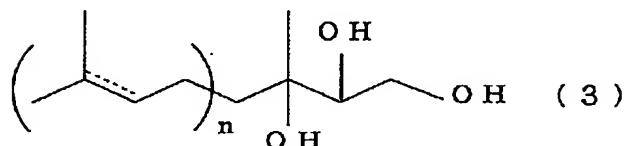
(式中の=====は単結合または二重結合を表し、mは2、3または4である)

## 【化2】



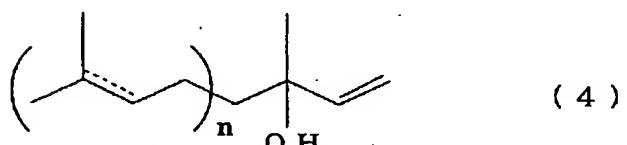
(式中の=====は単結合または二重結合を表す)

## 【化3】



(式中の=====は単結合または二重結合を表し、nは3または4である)

## 【化4】



(式中の=====は単結合または二重結合を表し、nは3または4である)

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、テルペンアルコールを有効成分とし、皮膚疾患の治療・改善および角層トラブルの予防・改善に有用な細胞間接着抑制剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】表皮は様々な種類の細胞によって構成されており、角化細胞（ケラチノサイト）が大部分を占め

る。このケラチノサイトが増殖し、上層に移行するに従い、分化過程（角化）により最外層の角層を形成する。このような表皮の正常な角化および角質層の維持には表皮細胞が重要な役割を果たしている。

【0003】表皮におけるこれらケラチノサイトの細胞接着の異常は、水泡症、ある種の角化症などの皮膚疾患原因であると言われている。また、ニキビ、フケ、日焼けによる落屑等のスキントラブルは細胞接着性の亢進により角層の重層化が進むことが原因であることが知られ

ている。

【0004】これら角層を含む表皮の接着機能装置として代表的なものにデスマゾームがある。デスマゾームは表皮細胞間および角質細胞間の接着に関与している蛋白質集合体であり、この中で直接接着に関与している蛋白質は、デスマグレインおよびデスマコリンである。

【0005】これまでに、唇荒れにおいて生じる角層剥離片、日焼けや乾燥により生じる角層の落屑、ニキビ内角層、フケにおいてデスマゾーム蛋白質の増加が認められている。したがって、これら角層のトラブルはデスマゾーム蛋白質の増加による角層接着機能異常が原因であると考えられ、これら角層トラブルの予防改善にデスマゾームによる細胞接着機能をコントロールすることが有効であると考えられる。

【0006】デスマゾームをコントロールする方法として、角層に蓄積したデスマゾーム蛋白質をプロテアーゼにより分解し、ニキビ、フケ、落屑を改善する方法がこれまでに報告されている（特表平7-505383号、WO93/19732、WO95/07687、WO95/07688）。

#### 【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、細胞自

\* 身に作用し細胞間接着を有効に阻害することにより、これら皮膚疾患の治療および角層トラブルの改善に用いることのできる物質は未だ見出されていない。従って、本発明の目的は、角層のトラブルに関与しているデスマゾームによる細胞間接着を抑制する薬剤を提供することにある。

#### 【0008】

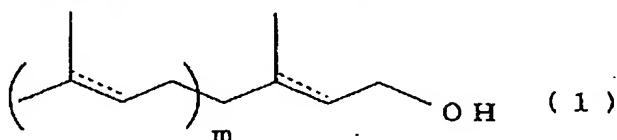
【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは前記目的を達成するため鋭意研究を重ねた結果、総炭素数が10 15～25のテルペンアルコールが表皮細胞間接着を有効に抑制する活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は総炭素数が15～25のテルペンアルコールの1種又は2種以上を有効成分として含有する細胞間接着抑制剤を提供するものである。

#### 【0009】

【発明の実施の形態】本発明の細胞間接着抑制剤の有効成分として用いられる総炭素数が15～25のテルペンアルコールとしては、例えば以下の一般式(1)～(4)で示される化合物が挙げられる。

#### 【0010】

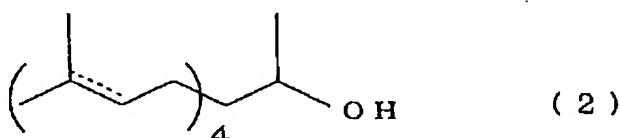
#### 【化5】



(式中の---は単結合または二重結合を表し、mは2、3または4である)

#### 【0011】

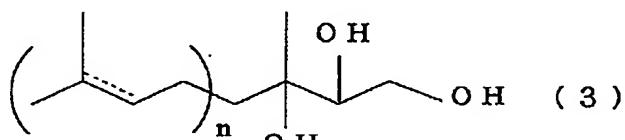
#### 【化6】



(式中の---は単結合または二重結合を表す)

#### 【0012】

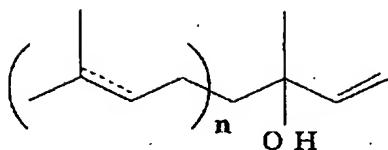
#### 【化7】



(式中の---は単結合または二重結合を表し、nは3または4である)

#### 【0013】

#### 【化8】



(式中の二二は単結合または二重結合を表し、nは3または4である)

【0014】上記一般式（1）で表される化合物の例としては、ファルネソール、フィトール、ゲラニルサイトロネロール、ゲラニルゲラニオール、ゲラニルファルネソール等が挙げられる。また、一般式（2）で表される化合物としては、ゲラニルゲラニルイソプロパノール等が、一般式（3）で表される化合物としては、フィタントリオール等が、そして一般式（4）で表される化合物としては、イソフィトール、ゲラニルリナロール等が挙げられる。本発明で有効成分として使用するテルペンアルコールは、これらの化合物に限定されるものではなく、総炭素数が15～25であるものはいずれも使用可能である。

【0015】本発明の細胞間接着抑制剤は皮膚外用剤の形態で用いるのが好ましく、皮膚外用剤における上記有効成分の含有量は、細胞間接着抑制効果を奏するのに十分な範囲内であれば特に限定されないが、当該組成物全体の0.001～20重量%であるのが好ましい。上記含有量が、0.001重量%未満の場合は、十分な細胞間接着抑制効果を得ることができず、また、20重量%を超えた場合は、当該組成物の安定化を妨げることがあるため好ましくない。

【0016】本発明の細胞間接着抑制剤には例えば殺菌消毒剤、收敛剤、皮膚軟化剤、ホルモン剤、ビタミン類等の他の薬用成分を配合することができる。また、化粧品、皮膚薬品成分として一般に使用されている水性成分、粉体、油剤、保湿剤、アルコール類、pH調製剤、防腐剤、紫外線吸収剤、増粘剤、色素、香料等を適宜配合することができる。外用剤の形態としては、軟膏、乳液、クリーム、化粧水、美容液、クレンジング剤、パック剤、洗浄料、ファンデーション、口紅等が挙げられる。

【0017】本発明の細胞間接着抑制剤は、外用剤としては毎日1～3回、使用量0.1～2mg/cm<sup>2</sup>で適用される区域全体に使用される。

\* 【0018】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、これらの実施例は本発明を限定するものではない。

【0019】（試験例）本発明のテルペンアルコールのデスマゾーム形成抑制効果はデスマグレインの発現を指標に以下の方法により試験した。ヒト培養表皮細胞をラブテックチャンバースライド上に継代し、37℃、5%CO<sub>2</sub>条件のインキュベーターにて培養した。細胞がコンフルエントに達する直前で培地をカルシウム濃度0.03mMのテルペンアルコールを重量濃度で0.001%溶解させた培地に交換した。37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下で12時間培養し、塩化カルシウム溶液を加えることで培地中のカルシウム濃度を0.03から1.5mMに上昇させた。カルシウムスイッチ24時間後にチャンバースライドを-20℃に冷却したメタノールに10分間浸漬することで、細胞を固定した。細胞間デスマゾーム形成抑制効果を一次抗体にモノクローナル抗デスマグレイン抗体、二次抗体にFITCラベル抗マウスIgGを用いた免疫蛍光染色を行い、蛍光顕微鏡にて観察し、テルペンアルコール未添加群と比較することで判定した。

【0020】その結果、カルシウム濃度スイッチ24時間後においてテルペンアルコール未添加群ではデスマグレインの存在を示す蛍光が細胞間に局在しているのが顕著に観察され、細胞間隙もほとんど認められなかった。これに比較して本発明のテルペンアルコール添加群では細胞間のデスマグレインの蛍光染色が非常に弱く、細胞間隙が明らかに認められた。各テルペンアルコール化合物の顕微鏡観察により判断した活性強度を表1に示す。この結果から本発明のテルペンアルコールはヒト表皮角化細胞のデスマゾーム形成を阻害し、細胞間接着を阻害することが判明した。

【0021】

【表1】

化合物	被験濃度 (重量%)	細胞間接着抑制効果
ファルネゾール	0.001	+++
ゲラニルゲラニオール	0.001	+++
ゲラニルリナロール	0.001	++
フィタントリオール	0.001	++
ゲラニルゲラニルイソプロパノール	0.001	++
フィトール	0.001	+
ゲラニルファルネゾール	0.001	+++

+++ : 強

++ : 中

+ : 弱

【0022】本発明の総炭素数が15~25のテルペンアルコールを有効成分として含有する各種形態の細胞間接着抑制剤を調製した実施例について、以下に記載する。各実施例における組成は重量%によるものである。

## (実施例1) クリーム

常法により下記組成のクリームを調製した。

ゲラニルゲラニオール	2
スクワラン	5
ステアリン酸	2
グリセリンモノステアレート	10
エタノール	2
パラオキシ安息香酸メチル	0.2
セタノール	2
オリーブ油	4
ワセリン	5
セラミド	1
香料、色素	微量
精製水	残量
計	(100.0)

## 【0023】(実施例2) スキンローション

常法により下記組成のスキンローションを調製した。

ゲラニルゲラニオール	2
グリセリンモノステアレート	1
エタノール	1.5
プロピレングリコール	4

## \* イソプロピルパルミテート

3

## ビタミンC

0.5

## 20 ラノリン

1

## セラミド

1

## パラオキシ安息香酸メチル

0.1

## 香料、色素

微量

## 精製水

残量

計 (100.0)

## 【0024】(実施例3) パック剤

常法により下記組成のパック剤を調製した。

ゲラニルゲラニオール	3
ポリビニルアルコール	20
30 グリセリン	5
エタノール	16
香料、色素	微量
精製水	残量
計	(100.0)

## 【0025】

【発明の効果】本発明の総炭素数が15~25のテルペンアルコールを有効成分として含有する細胞間接着抑制剤は、デスマゾームによる細胞間接着を抑制し、水泡症、角化症、角化不全症、ニキビ、フケ、肌荒れ、唇荒れ等の各種皮膚疾患の治療・改善や角層トラブルの予防・改善に優れた効果を奏する。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

C 07 C 31/125  
33/02

識別記号

F I

C 07 C 31/125  
33/02